

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
УКРАЇНСЬКА ФАРМАЦЕВТИЧНА АКАДЕМІЯ**

---

**РАХІМОВА МАРИНА ВІКТОРІВНА**

УДК 547.461.3:615.212:615.276

**СИНТЕЗ ТА ВИВЧЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ  
АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ ДІАРИЛ (ДІАЛКІЛ) АМІДІВ  
МАЛОНОВИХ КИСЛОТ**

15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія

**АВТОРЕФЕРАТ**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата фармацевтичних наук

**Харків – 1998**

## **ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Вченими Української фармацевтичної академії протягом багатьох років проводиться пошук нових біологічно активних речовин (БАР) серед симетричних та несиметричних амідів маленової кислоти та продуктів їх перетворень. В результаті цієї роботи знайдено велику кількість речовин з різними видами активності.

На різних стадіях фармакологічних випробувань знаходяться потенційні лікарські препарати: антиконвульсант, анестетик, антифлогістик, токолітик та інші, які являють собою арил(арилалкіл)аміди маленової кислоти та її гетерил-похідних.

Ми вирішили поширити коло вивчених сполук за рахунок тієї чи іншої модифікації.

### **З'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Робота є продовженням досліджень, що проводяться співробітниками кафедри фармацевтичної хімії УкрФА в напрямку пошуку нових малотоксичних субстанцій з різними видами фармакологічної активності серед похідних маленової кислоти.

Робота виконана згідно планам НДР УкрФА за проблемою "Фармація" (№ державної реєстрації 01.086.0042142, 01.9.10002385, шифр теми ВН 10.06.0018, 10.06.0029.91).

**Мета та задачі дослідження.** Метою представленої роботи є пошук нових біологічно активних сполук серед симетричних та несиметричних арил(арилалкіл)амідів маленової кислоти.

Щоб досягти поставленої мети необхідно було вирішити такі задачі:

- вивчити поведінку дибензиламиду маленової кислоти в умовах реакції Кневенагеля та реакційну здатність синтезованих продуктів;
- проаналізувати ефективність різних способів синтезу симетричних діанілідів маленової кислоти;
- здійснити синтез похідних бензиламиду 4-карбоксималонанілової кислоти, її амідів, гідразиду та гідразонів;
- розробити препаративну методику синтезу похідних 2-(бензімідазоліл-2)малонанілових кислот;

- визначити фізико-хімічні константи та довести будову синтезованих сполук;
- на основі даних фармакологічних досліджень встановити закономірності зв'язку "будова-активність";
- для найбільш ефективної сполуки розробити методи якісного та кількісного визначення.

**Наукова новизна.** В процесі виконання роботи здійснено синтез 46 сполук. Розроблено препаративні методики отримання дибензиламідів бензиліденмалонових кислот, діанілідів малонової кислоти.

Запропоновано методики синтезу амідів та гідразидів бензиламідів 4-карбоксималонанілової кислоти, а також бензиламідів 2-(бензімідазоліл-2)-малонанілової кислоти та 2-метил-бензімідазо[1,2-с]хіназоліну.

В результаті фармакологічного скринінгу виявлено деякі сполуки з діуретичною, нейролептичною, протисудомною, протизапальною та анальгетичною діями на рівні або вище, ніж препарати, що застосовуються в медичній практиці.

#### **Практичне значення одержаних результатів.**

Експериментально-практичні дослідження, наведені в роботі, стосуються синтезу біологічно активних симетричних та несиметричних арил(арилалкіл) амідів малонової кислоти.

Розроблені методики синтезу дибензиламідів бензиліденмалонових кислот, діанілідів малонової кислоти, похідних кумарин-3-карбонової, 4-карбоксималонанілової, 2-(бензімідазоліл-2)-малонанілової кислот та 2-метил-бензімідазо[1,2-с]хіназоліну, а також виявлені закономірності зв'язку «будова - фармакологічна дія» можуть бути корисними для цілеспрямованого синтезу БАР з певним фармакологічним ефектом.

За результатами фармакологічних випробувань для поглиблених доклінічних випробувань запропоновано субстанцію з протизапальною та анальгетичною дією. Розроблено методи її якісного та кількісного аналізу, що може стати у нагоді при складанні НТД.

#### **Особистий внесок здобувача:**

- експериментальна синтетична частина роботи, викладена у дисертації, проведена особисто автором;

– результати синтетичних, фізико-хімічних та біологічних досліджень оброблені, систематизовані та проаналізовані дисертантом.

**Апробація результатів дисертації.** Основний зміст дисертаційної роботи доповідався на науково-практичній конференції, присвяченій 75-річчю УкрФА "Досягнення сучасної фармації - в медичну практику" (Харків, 1996).

**Публікації.** Матеріали дисертації опубліковані у 6 статтях, 3 депонованих рукописах, 1 тезах доповіді.

**Структура дисертації.** Робота складається з вступу, 5 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та додатків, містить 15 малюнків, 1 схему та 6 таблиць, крім того, 17 таблиць винесено до додатків. Список використаних джерел нараховує 114 найменувань, у тому числі 44 вітчизняних та 70 зарубіжних авторів. Загальний об'єм дисертації складає 151 сторінку.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ

### 1. Дибензиламід маленової кислоти в умовах реакції Кневенгеля

Дослідженнями науковців Української фармацевтичної академії встановлено, що дибензиламід маленової кислоти (I) має високу протисудомну активність, разом з високою реакційною здатністю, обумовленою рухливістю атомів водню метиленової групи. Нами була поставлена задача синтезувати іліденопохідні (II) цієї сполуки з використанням реакції Кневенгеля (Схема 1).

Реакцію взаємодії дибензиламиду маленової кислоти з ароматичними альдегідами проводили у середовищі бензолу з безперервною відгонкою утвореної води. Бензол було нами обрано для полегшення видалення води з реакційної суміші у вигляді азеотропа через уловлювач Діна-Старка.

При взаємодії дибензиламиду маленової кислоти з саліциловим альдегідом, як і у випадку інших діамідів, утворився відповідний кумарин (IV). Мабуть, здійснюється

внутрішня циклізація проміжного іліденопохідного (III) з відщепленням бензиламіну.

Взаємодія дибензиламиду маленової кислоти з коричним альдегідом може йти теоретично у декількох напрямках:

- 1) приєднання по Міхаелю (як етиленова компонента)
- 2) конденсація Кневенагеля (як альдегідна компонента)

Оскільки умови проведення реакції Міхаеля та Кневенагеля дуже близькі, ми чекали отримати внаслідок синтезу суміш кількох продуктів (VI) та (VII).

Але утворена в результаті синтезу сполука у різних системах розчинників дає одну пляму на хроматографічній пластинці.

Спектр ПМР цієї сполуки було інтерпретовано як спектр дибензиламиду 3-фенілпропен-2-іліденомаленової кислоти (VII). Отримані сигнали співпадають з розрахованими даними.

## **2. Бромовання іліденопохідних**

Наявність у дибензиламидах бензиліденомаленових кислот (II) подвійних зв'язків побудило нас ввести у молекулу атом броду для синтезу відповідних галогенопохідних (VII) з метою наступного вивчення впливу синтезованих сполук на нервову систему. Бромовання здійснювали еквівалентною кількістю броду у середовищі льодяної оцтової кислоти у присутності каталітичної кількості NaBr (Схема 1). Додавання галогенідів у цьому випадку запобігає утворенню галогенгідрину.

## **3. Методи синтезу симетричних діанлідів маленової кислоти**

Продовжуючи дослідження, які проводяться на кафедрі фармацевтичної хімії по пошуку БАР серед діарил(діалкіл)амідів маленової кислоти, ми звернули увагу на вивчення залежності фармакологічної активності від замісника в амідній функції при збереженні незаміщеної метилової групи.

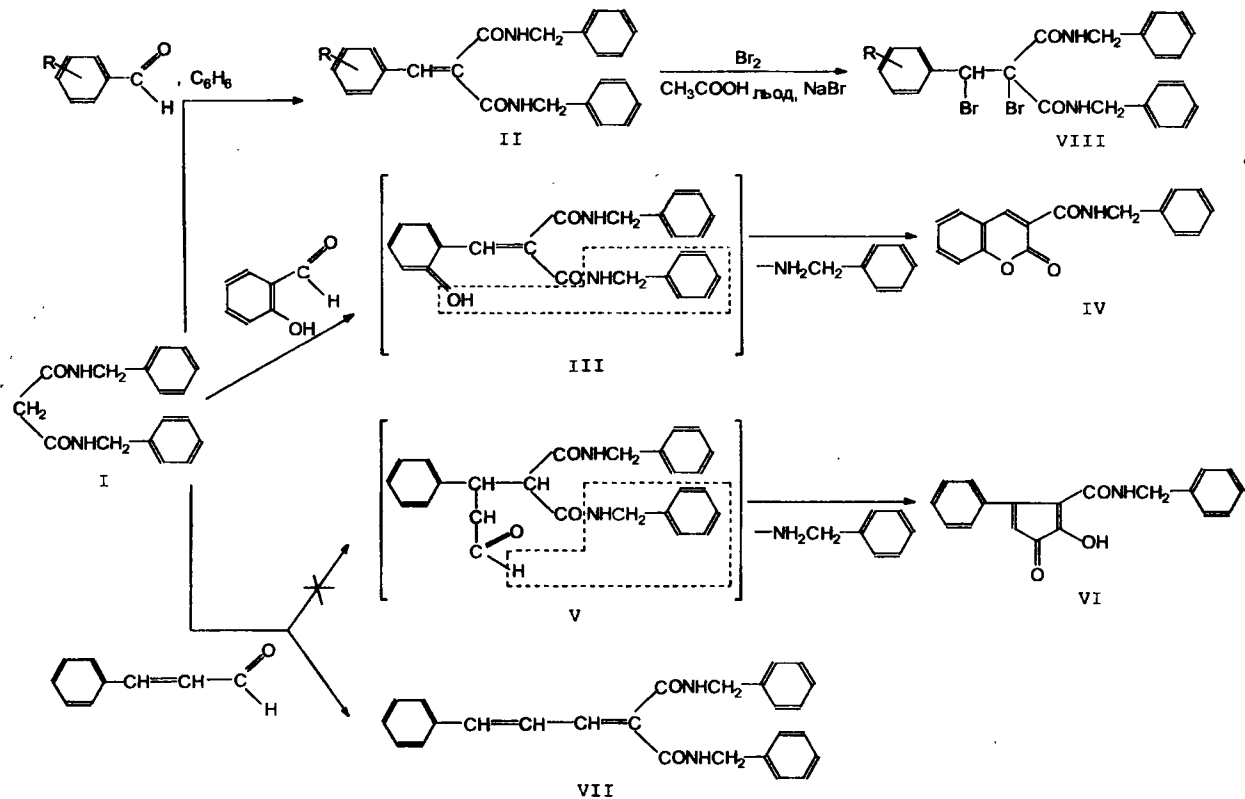


Схема 1.

Синтез об'єктів дослідження здійснювали різними методами (Схема 2).

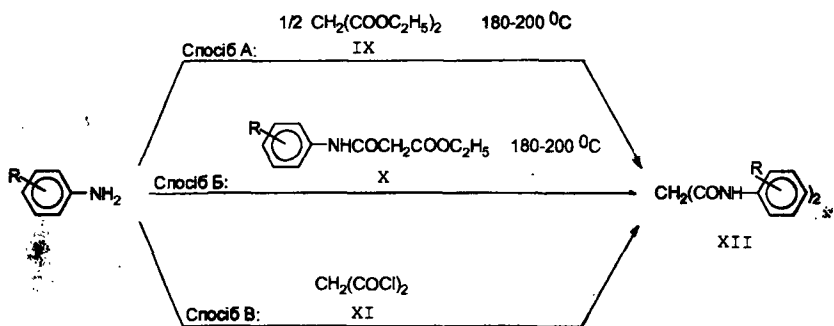


Схема 2.

Перший спосіб укладається у взаємодії подвійного надлишку аміну з діетилмалонатом (IX) сплавленням на металевій бані при 180-200°C протягом 5-6 годин до припинення вилучення спирту. Виходи цільових продуктів можна вважати задовільними. Однак, слід відзначити, що проведення реакції при високій температурі без розчинника веде до осмолення продуктів реакції.

Відомо, що сплавлення ариламінів з діетилмалонатом при більш низьких температурах (150-170°C) веде до утворення етилових ефірів малонанілових кислот (X). Тому спосіб А можна розглядати як двостадійний процес послідовного амідування двох карбоксильних груп маленової кислоти. У світлі сказаного спосіб Б є часткою першого та викликає інтерес тільки в теоретичному плані, оскільки необхідність попереднього синтезу та виділення малонанілових ефірів (X) знижує вихід цільового продукту в перерахунку на діетилмалонат.

Найбільш високих виходів діамідів (XII) вдалося досягти при використанні в якості ацилюючого агента дихлорангідриду маленової кислоти (XI), отриманого за відомою методикою. Крім того, м'які умови ацилювання (наявність розчинника, низька температура) дозволяють отримати речовини значно більш

чистими. Метод В було використано нами і для синтезу ди(п-метоксифеніл)-аміду децилмалонової кислоти, оскільки раніше було виявлено, що наявність саме такого алкільного замісника сприяє максимальному виявленню протисудомного ефекту.

Чистоту синтезованих речовин було підтверджено хроматографічно, а будову, крім зустрічного синтезу, - спектральними методами.

#### 4. Несиметричні діаміди малонової кислоти

Аналіз літературних даних показав, що амідовані похідні ПАБК проявляють високу протисудомну активність і рядом авторів пропонуються як перспективні для медичної практики препарати. Проте, ми не зустріли посилань про активність ацильних похідних цих сполук. Оскільки за даними літератури введення в молекулу залишку малонової кислоти дуже часто приводить до зниження токсичності, ми поставили перед собою мету синтезувати та вивчити протисудомну активність похідних ПАБК формули (XVII).

Відновлення амідів п-нітробензойної кислоти (XIII,  $R=NHR^1$ ), попередньо одержаних ацилюванням відповідних амінів п-нітробензоїлхлоридом проводили, використовуючи залізо в середовищі соляної кислоти. Отримані аміди, ПАБК, її етиловий ефір (анестезін) (XIV) піддавали ацилюванню етоксималонілхлоридом, взаємодія якого з ароматичними амінами однозначно приводить до відповідних ефірів малонанілових кислот (XVI) з добрими виходами (Схема 3).

Етоксималонілхлорид (XV) був одержаний за відомою методикою, розробленою вченими УкрФА.

Для одержання бензиламідів (XVII,  $R=NHCH_2Ph$ ) ми використали також зустрічний синтез - амідкування відповідного ефіру (XVII,  $R=OC_2H_5$ ) і хлорангідриду, який одержано *in situ* з кислоти (XVII,  $R=OH$ ) і тіонілхлориду. Проте невисокі виходи цільових продуктів і складність їх очищення не дозволяє вважати ці методи препаративними.

Для порівняння біологічної активності нами був також синтезований бензиламід 3-карбоксималонанілової кислоти.



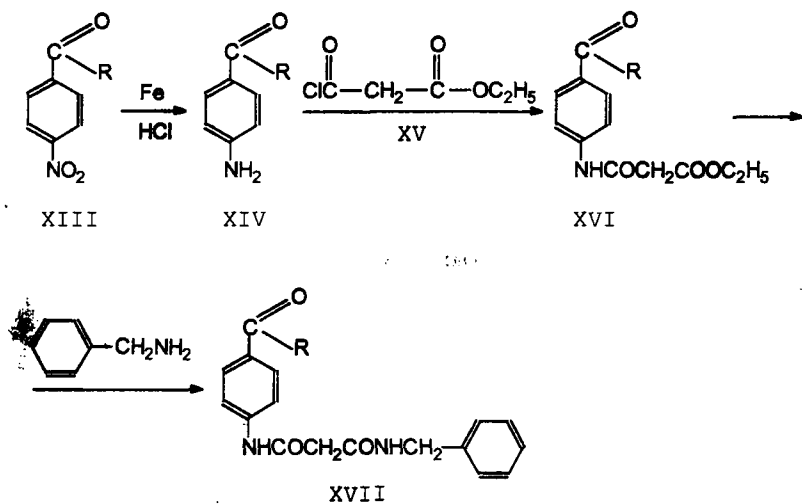


Схема 3.

Враховуючи дані про високу біологічну активність похідних гідразиду ПАБК, ми здійснили гідразиноліз ефіру (XIX) в середовищі диметилформаміду (ДМФА). В результаті цієї реакції гідразид (XX) був одержаний з невисоким виходом і містив домішку вихідної речовини. Збільшити вихід вдалося використанням в якості вихідної речовини кислоти (XVIII) у присутності тіонілхлориду<sup>7</sup> без вилучення утвореного хлорангідриду (Схема 4).

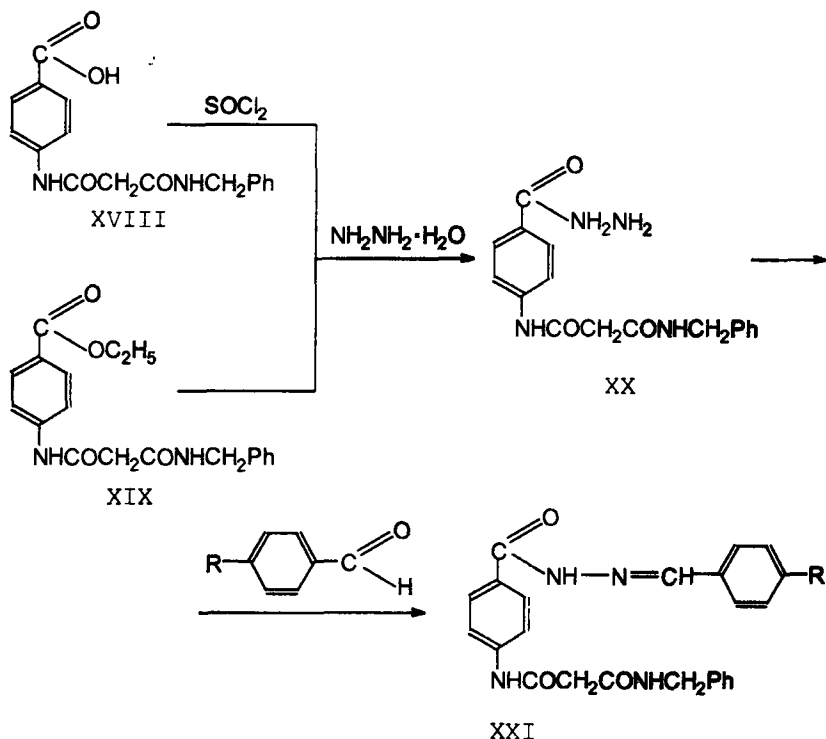


Схема 4.

Гідрозид (XX) при взаємодії з ароматичними альдегідами утворює відповідні гідрозони (XXI) з досить високими виходами.

Для встановлення структури синтезованих сполук вивчалися їх УФ-, ІЧ- і ПМР- спектри.

#### 5. Модифікація бензіламіду 2-карбоксималонанілової кислоти в похідні бензімідазолу

В плані подальшої модифікації бензіламіду 2-карбоксималонанілової кислоти нам було цікаво провести його взаємодію з о-фенілендіаміном з метою отримання похідних

бензімідазолу. Описані у літературі речовини з залишками бензімідазолів в своїй структурі проявляли протисудомні властивості. Крім того, відсутність у молекулі карбоксильної групи сприяє зниженню токсичності.

Взаємодія карбонових кислот та їх похідних з о-фенілендіаміном є традиційним способом синтезування бензімідазольного кільця. Для синтезу цільових продуктів логічно було б використовувати відповідні кислоти, але проведеними раніше дослідженнями було встановлено, що в результаті сплавлення бензіламіду 2-карбоксималонанілової кислоти з о-фенілендіаміном утворюється бензіламід бензімідазоліл-2-оцтової кислоти.

2-о-Амінофенілбензімідазол (XII) був синтезований взаємодією антранілової кислоти з о-фенілендіаміном в ПФК за відомою методикою, після чого його піддавали ацилюванню етоксималонілхлоридом (XV) з подальшим амідуванням (Схема 5).

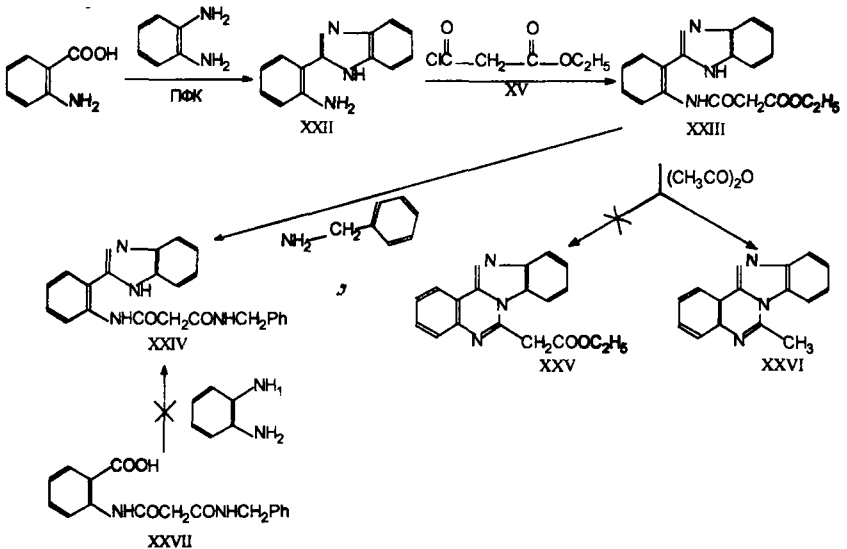


Схема 5.

Кип'ятінням етилового ефіру 2-(бензімідазоліл-2) малонанілової кислоти (XXIII) з оцтовим ангідридом ми очікували отримати етиловий ефір бензімідазо[1,2-с]хіназолініл-2-оцтової кислоти (XXV). Однак дані мас- та ПМР-спектрів показали, що продуктом цієї реакції є 2-метилбензімідазо[1,2-с]хіназолін (XXVI).

## **6. Фармакологічні дослідження діамідів малонної кислоти**

Вивчення фармакологічної дії синтезованих сполук проводилось на кафедрах фармакології та біохімії Харківського медичного університету під керівництвом доктора медичних наук, професора М.Г.Сергієнка, кафедрах фармакології та фармакотерапії УкрФА під керівництвом професорів С.М.Дроговоз та Б.А.Самури.

Усі дослідні речовини є малотоксичними за класифікацією К.К.Сидорова. Значення середньотоксичних доз знаходяться в інтервалі від 112,5 до 365,0 мг/кг. Слід зазначити, що найбільш токсичним серед діанілідів виявилось похідне децилмалонної кислоти.

Вплив дослідних сполук на центральну нервову систему оцінювали по тесту взаємодії з барбітуратами (етамінал-натрієм). Встановлено, що всі дослідні сполуки потенціюють дію етамінал-натрієвого сну у середньому на 55,4-97,7%.

Протисудомну активність дослідних сполук вивчали на моделі судом, викликаних коразолом. Скринінг показав, що діаніліди (XII) виявляють слабкий захисний ефект по відношенню до розвитку коразолових судом. Введення у структуру метильного радикалу у 4-положенні та атома хлору призводить до різкого зниження протисудомних властивостей. Було виявлено сполуку, наявність метоксильного радикалу в 4-положенні якої запобігає загибелі 60% тварин під час введення їм коразолу внутрішньоочеревино. Серед похідних бензиламідів 4-карбоксилмалонанілової кислоти всі похідні, крім аніліду (XVII, R=NHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) виявили здатність подовжувати латентний період

судом. Слід зазначити, що найбільш активним за всіма параметрами виявився  $\alpha$ -фенілетиламід. За протисудомною активністю сполуки (XVII) можна розмістити в ряд : фенілацетиламід > кислота > анілід > ефір.

Помірну діуретичну дію виявили усі вивчаємі сполуки. Деякі з них через 6 годин після їх введення викликали зниження рівня глюкози у плазмі крові у середньому на 21-31%, що зіставимо з такою ж дією букарбану.

Протизапальну активність сполук вивчали на моделі карагенінового набряку. Результати випробувань показали, що усі дослідні сполуки мають виразну протизапальну дію. До того ж найбільш активною є ди(2,4-диметил)-анілід маленової кислоти, яка зменшує запальний набряк у середньому на 60,4% і за даним видом фармакологічної дії не поступається вольтарену. У зв'язку з цим ця сполука відібрана нами для подальшого доклінічного вивчення, як нестероїдний протизапальний засіб.

Анальгетичну активність вивчали на моделі корчів, викликаних оцтовою кислотою. Проведені дослідження показали, що дослідні сполуки мають помірну анальгетичну активність, а ди(2,4-диметил)-анілід маленової кислоти у дозі 14,6 мг/кг виявляє анальгетичну дію, перевищуючи на 2% препарат порівняння - вольтарен та на 6% - анальгін.

## **7. Фізико-хімічні методи аналізу ди(2,4-диметил)аніліду маленової кислоти**

При підготовці синтезованої сполуки для доклінічних іспитів важливим завданням є розробка методів її якісного та кількісного визначення. Ми провели такі дослідження для ди(2,4-диметил)аніліду маленової кислоти, який показав високу протизапальну та анальгетичну активність та виявився найбільш перспективним для створення препарату на його основі.

Розроблені реакції підтвердження тотожності ди(2,4-диметил)аніліду маленової кислоти (XII). Дана кількісна оцінка речовини методом К'ельдаля та нітритометрії.

## **ВИСНОВКИ**

1. Розроблено методики отримання та виконано синтез нових біологічно-активних сполук:
  - дибензиламідів бензиліденмалонових кислот;
  - дибромпохідних фенілметилмалонових кислот;
  - бензиламиду кумарин-3-карбонової кислоти;
  - етилових ефірів та бензиламідів 4-R-карбонілмалонанілових кислот;
  - похідних 2-(бензімідазоліл-2)малонанілової кислоти, 2-метил-бензімідазо[1,2-с]хіназоліну;
2. Будову синтезованих сполук доведено методами УФ-, ІЧ-, ПМР-спектроскопії (для деяких - мас-спектрометрії); даними елементного аналізу, на прикладі деяких - зустрічним синтезом. Чистота контролювалась методом тонкошарової хроматографії у різних системах розчинників.
3. Проведено фармакологічний скринінг синтезованих сполук. Визначено, що речовини, які вивчалися, є малотоксичними. Вивчено 6 видів активності (нейротропна, протисудомна, протизапальна, анальгетична, гіпоглікемічна, діуретична). Знайдено дві сполуки, що перевищують депримуєчу дію аміназину, одна - антидіуретичну адіурекрину. Для речовин, що вивчалися, гіпоглікемічні та протисудомні властивості не перевищують препаратів порівняння. Майже усі сполуки в тій чи іншій мірі мають анальгетичну та протизапальну дії.
4. Для доклінічних випробувань рекомендовано ди(2,4-диметил)анілід малонової кислоти, що показав протизапальну та анальгетичну дію, значно перевищуючу анальгін та вольтарен. Для цієї субстанції розроблено методи якісного та кількісного визначення.

### **Список опублікованих праць за темою дисертації**

1. Синтез та токолітична активність 4-карбоксималонанілової кислоти / Н.Ю.Бевз, М.В.Рахімова, І.А.Сич, Н.В.Гарная, М.В.Бистрова // Вісник фармації. -1997. -№2(16) -С.53-54.

2. Синтез та фармакологічна активність бензиламідів 4-гідразінокарбонілмалонанілової кислоти та його іліденпохідних / В.А.Георгіянц, П.О.Безутлий, М.В.Рахімова, Н.Ю.Бевз // Фармацевтичний журнал. -1998. -№2 -С.53-54.
3. Діаніліди маленової кислоти - нова група нестероїдних протизапальних засобів / В.А.Георгіянц, М.В.Рахімова, П.О.Безутлий, О.М.Гладченко, Н.Г.Вахніна, Н.В.Гарная, Н.Ю.Бевз // Фармацевтичний журнал. -1998. -№1 -С.78-81.
4. Препаративне отримання похідних 2-(бензімідазоліл-2)малонанілової кислоти / В.А.Георгіянц, М.В.Рахімова // Вісник фармації. -1998. -№1(17) -С.91-92.
5. Синтез, спектральні характеристики та вплив на центральну нервову систему діанілідів маленової кислоти / В.А.Георгіянц, М.В.Рахімова, О.М.Гладченко // Вісник фармації. -1998. -№1(17) -С.21-24.
6. Дибензиламиды бензилиденмаленовых кислот как потенциальные средства для лечения судорог / П.А.Безутлый, В.А.Георгиянц, М.В.Рахимова, В.А.Косточка // Фармаком. -1998. -№3-4 -С.28-31.
7. Действие аминокислот на нервную систему / В.А.Георгиянц, П.А.Безутлый, И.А.Сыч, М.В.Рахимова, Н.В.Гарная; Украинская фармац. академия, 1995. -16 с. -Библиогр.: 26 назв. -Деп. в ГПНТБ Украины.
8. Биологическая активность производных азетидина (обзор литературы) / В.А.Георгиянц, И.А.Сыч, П.А.Безутлый, М.В.Рахимова; Укр. фармац. академия - Харьков, 1996. -11 с. -Библиогр.: 35 назв. -Рус. -Деп. в ГНТБ Украины.
9. Последние достижения в синтезе новых антиконвульсантов (обзор литературы) / В.А.Георгиянц, И.А.Сыч, М.В.Рахимова, П.А.Безутлый, В.А.Косточка, Н.И.Колочавина; Укр. фармац. академия - Харьков, 1996. -26 с. -Библиогр.: 147 назв. -Рус. -Деп. в ГНТБ Украины.
10. Створення потенційних антиконвульсантів на основі бензиламідів 4-карбоксималонанілової кислоти / В.А.Георгіянц, М.В.Рахімова, Н.І.Колочавіна, Н.Ю.Бевз // Укр: Досягнення сучасної фармації - в медичну практику. Матеріали науково-практичної конференції, присвяченої 75-річчю Української фармацевтичної академії. - Харків 1996 -с.29-30.

**Рахімова М.В.** Синтез та вивчення фармакологічної активності похідних діарил(діалкіл)амідів малонових кислот. - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 - фармацевтична хімія та фармакогнозія. - Українська фармацевтична академія, Харків, 1998.

Дисертацію присвячено вивченню здійснення синтезу симетричних та несиметричних амідів маленової кислоти. В дисертації запропоновано методи синтезу біологічно активних сполук. Будова доведена методами УФ-, ІЧ-, ПМР-спектроскопії (для деяких - мас-спектрометрії); даними елементного аналізу. Вивчено 6 видів активності синтезованих сполук. Запропоновано для доклінічних випробувань ди(2,4-диметил)анлід маленової кислоти, що показав протизапальну та анальгетичну дію, значно перевищуючу препарати порівняння, разом з низькою токсичністю. Для цієї субстанції розроблено методи якісного та кількісного визначення.

**Ключові слова:** синтез, маленова кислота, методи синтезу, біологічно активні сполуки, анальгетична активність, протизапальна активність.

**Рахімова М.В.** Синтез и изучение фармакологической активности производных диарил(диалкил)амидов малоновых кислот. - Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.02 - фармацевтическая химия и фармакогнозия. - Украинская фармацевтическая академия, Харьков, 1998.

Диссертация посвящена изучению осуществления синтеза симметричных и несимметричных амидов маленовой кислоты. В диссертации предложены методы синтеза биологически активных веществ. Строение доказано методами УФ-, ИК-, ПМР-спектроскопии (для некоторых - мас-спектроскопии); данными элементного анализа. Изучено 6 видов активности синтезированных соединений. Предложен для доклинических испытаний ди(2,4-диметил)анилид маленовой кислоты, который показал противовоспалительное и анальгетическое действие,



значительно превышающее препараты сравнения, вместе с низкой токсичностью. Для этой субстанции разработаны методы количественного и качественного определения.

**Ключевые слова:** синтез, малоновая кислота, методы синтеза, биологически активные вещества, анальгетическая активность, противовоспалительная активность.

**Rakhimova M.V.** Synthesis and learning of pharmacological activity of diaryl(dialkyl)amides derivatives of malonic acid. -Manuscript.

Master Degree in Pharmacy in Speciality 15.00.02 - Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy. -Ukrainian Academy of Pharmacy, Kharkov, 1998.

The dissertation is devoted to research the realize of syntheses of symmetric and non-symmetric amides of malonic acid. It was offered methods of syntheses of biological active substances. The stucture was confirmed using the data of elementary analysis and UV-, IR-, NMR-spectroscopy (mass-spectroscopy). We learned 6 kinds of synthesized substances activities. For pre-clinical tests it was offered dy(2,4-dymetil)anylid of malonic acid, which demonstrated higher antiinflammatory and analgetic action and lower tixity than preparations of comparison. It was worked out methods of qualitative and quantitative definition.

**Key words:** synthesis, malonic acid, methods of syntheses, biological active substances, analgetic activity, antiinflammatory activity.

*Rakhimova*